

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について（案）

肝炎治療戦略会議
平成24年11月27日

1. はじめに

我が国では、B型・C型ウイルス性肝炎について、早期発見・早期治療の推進を目的として、平成20年度からインターフェロン医療費助成を柱とした肝炎総合対策を実施している。

これまでに、本会議では、「肝炎研究7カ年戦略」の取りまとめ（第2回）、C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与（72週投与）に関する取りまとめ、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療、C型慢性肝疾患に対する複数回治療に関する取りまとめ（第6回）、B型慢性活動性肝炎に対するペグインターフェロン治療に関する取りまとめ（第7回）、C型慢性肝炎に対するテラプレビルを含む3剤併用療法、「肝炎研究10カ年戦略」の取りまとめ（第8回）を行ってきた。

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与については、第6回肝炎治療戦略会議において、当時の知見に基づき議論を行い、有効性については一定の見解が得られていないとの結論を取りまとめたところである。

一方、平成24年度の薬害肝炎全国原告団・弁護団と厚生労働大臣との定期協議において、原告団・弁護団より発癌抑制目的のインターフェロンの少量長期投与について、医療費助成の対象にしてほしいとの要請が寄せられた。これを受け、厚生労働大臣より、前回の議論以降3年近くが経過していることから、これまでの知見を整理してエビデンスを明らかにするために、専門家の会議でしっかりと検討させる旨、回答があったところである。

以上のような状況を背景として、本肝炎治療戦略会議において、発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、医学的知見をとりまとめた。

2. 発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与の有効性について、前回の議論した時から新たになった主な知見は以下のようなものであった。

海外からの報告

○HALT-C試験^{1) 2)};

根治目的のインターフェロン治療を行ったものの、効果が無かった線維化進行例について、ペグインターフェロン $\alpha 2a$ (90 μg)を3.5年投与した群と投与しない群を、前向きに比較した大規模試験。

投与群・非投与群の全体の比較では、両群で発癌率に有意差は認められず、投与群で生存率の低下が認められた。

肝硬変症例のみで解析を行うと非投与群に比較して投与群で発癌率の低下が認められたが、肝疾患関連死亡率の改善は認められなかった。

慢性肝炎症例のみで解析すると、投与群・非投与群で発癌率に有意差は認められず、投与群で生存率の低下が認められた。この原因として肝疾患以外の原因が関与していた。

○EPI C試験³⁾

根治目的のインターフェロン治療を行ったものの効果が無かった症例について、ペグインターフェロン $\alpha 2b$ (0.5 $\mu g/kg$)を投与した群と投与しない群を最大5年観察した大規模前向き比較試験。

投与群・非投与群を比較したところ、両群で発癌率に有意差は認められなかった。しかし、門脈圧亢進症状を有する患者では、臨床的有効性（腹水貯留、静脈瘤破裂の発生抑制など）をもたらす可能性が考えられた。

我が国からの報告^{4) 5) 6)}

○3つの後ろ向き研究（単独施設；2研究、多施設共同研究；1施設）

これらの研究では、いずれもインターフェロン少量長期投与群（従来型インターフェロン300万単位週3回約3年投与、ペグインターフェロン90 μg 週1回か2週に1回投与1年間以上）では、非投与群と比較して、有意に肝癌発生が低下していた。

以上を踏まえ、議論を行ったところ、次のような見解となった。

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性は、我が国の研究報告では、インターフェロン少量長期投与により、発癌抑制効果があったというものがあるが、インターフェロン少量長期投与により生存率を改善させているかどうかは明らかではない。また後ろ向き比較試験が主体であるため、バイアスが含まれている可能性も否定はできない。

よりバイアスがかからない、欧米の大規模前向き比較試験をみると、米国のHALT-C試験では、肝硬変群で長期の観察を行ったところ、インターフェロン少量長期投与群で肝発癌率の低下が認められたとの報告がある一方で、欧州のEPI C試験では、インターフェロン少量長期投与によって発癌は抑制しないとの結果であった。以上から、

欧米の大規模前向き比較試験の結果においても、インターフェロン少量長期投与によって発癌が低下するかどうかについて、一定の見解が得られていない。

また、HALT-C試験の解析によると、肝発癌率が下がった群（肝硬変群）においてさえも、生存率の改善は明らかではなく、一部の群ではインターフェロン少量長期投与を行った方が、生存率が低下したとの報告も認められる。以上から、インターフェロン少量長期投与の有効性については、現時点で定まっていない。

3. 取りまとめ

○発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性については、我が国の研究において発癌抑制効果について肯定的な論文が認められる。しかし、我が国の報告は後ろ向き試験が主体であり、インターフェロン少量長期投与によって、生命予後の改善効果があるかは明らかではない。

○欧米の大規模前向き比較試験では、発癌抑制効果について、一定の見解が得られていない。

○また、発癌抑制効果のあった肝硬変群に限って解析された場合でも、生存率の改善は明らかでなく、全体の解析では、インターフェロン少量長期投与群の方が生存率が低下したとの報告が認められる。

○以上から、発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与についての有効性については、現時点で一定の見解が得られているとはいえ、引き続きデータ収集等を行っていく必要があると考えられる。

【参考文献】

- 1) Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C.
Lok AS et al, Gastroenterology 2011;140:840-849; quiz e812.
- 2) Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon.
Di Bisceglie et al, Hepatology 2011;53:1100-1108.
- 3) Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C.
Bruix J et al, Gastroenterology 2011;140:1990-1999.
- 4) Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.
Arase Y et al, J Med Virol 2007;79:1095-1102.
- 5) Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study.
Nomura H et al, Hepatol Res 2007;37:490-497.
- 6) Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.
Izumi N et al, J Gastroenterol. 2012 Aug 9.
- 7) Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.
Di Bisceglie et al, N Engl J Med 2008;359:2429-2441.
- 8) C型肝炎治療ガイドライン（第1版）
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編